

the policy restricts patients who are already taking an approved drug from participating in clinical trials. Such patients risk losing coverage for that drug.

“This is a real problem,” Tamura said. If a patient is, for example, already taking a medication covered by insurance and doctors want to test whether an additional drug or treatment will improve the patient’s

outcome, health insurance policy does not allow doctors to administer both drugs on the same day. This means that patients must come to the hospital on separate days for each drug or treatment, which is time consuming and arduous for both patients and doctors.

“We really have to solve this problem, or else we won’t be able to do good clinical studies,” Tamura said.

Moving Forward

Gradually, say experts, a combination of efforts is moving the system toward change. Ueno, for example, chairs an international program at M. D. Anderson through which he has established relationships with St. Luke’s International Hospital and Keio University, both in Tokyo. Through these relationships, he said, he hopes to “create next-generation

oncology leaders” who not only provide multidisciplinary care but also push for evidence-based medicine. He is working with both institutions to develop educational programs to get doctors more interested in clinical trial work. Also, medical schools have added coursework to their curricula that teaches how to conduct clinical research and its importance.

In another collaborative effort, the National Institutes of Health Pharmacogenomics Research Network, cosponsored by NCI and the National Human Genome Research Institute, is working with Yusuke Nakamura, M.D., Ph.D., of the Rikin Institute’s Center for Genomic Medicine. “We would like to strengthen Japan–U.S. collaborations in cancer clinical trials,” said NCI’s Ted Trimble, M.D. The institute, with the U.S. Embassy

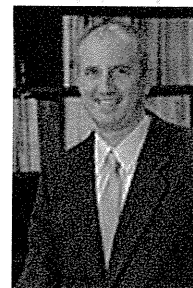
“We would like to strengthen Japan–U.S. collaborations in cancer clinical trials.”

in Tokyo, the Japanese National Cancer Center, M. D. Anderson, St. Luke’s, and Keio University, organized a workshop in Tokyo last July to explore opportunities for joint trials. “Although there is great enthusiasm on both sides to work together, we still need to overcome the regulatory barriers on both sides of the Pacific,” Trimble said.

For its part, the government has implemented a graduate program for medical students, allowing them to work at the PMDA as reviewers as the basis of a thesis for an academic degree. The aim is to create a pool of qualified people to lead clinical research.

Another program, still in planning, aims to create a mechanism through which companies that apply to the PMDA for a new drug can obtain a “prereview” consul-

tation. Any company would be eligible to apply for a consultation during phase III



Edward Trimble, M.D.

clinical trials and ask the PMDA to review all available data. The PMDA, in turn, would issue a report within 6 months to address any major issues that might arise and consequently shorten review time.

“We are trying to do our best,” said Tamura, who emphasized that despite Japan’s issues with drugs and clinical trials, the quality of patient care is on par with or even better than that in other developed countries. “Our quality of care is really not bad,” he said. “But our ability to produce new findings, especially in cancer care, is still a big problem.”

© Oxford University Press 2010. DOI: 10.1093/jnci/djq017



話題

CTCAE ver4.0*

中村 健一** 山下 紀子** 福田 治彦**

Key Words : CTCAE, NCI-CTC, adverse events, MedDRA, JCOG

CTCAEとは

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)とは、米国National Cancer Institute (NCI)の一部門であるCancer Therapy Evaluation Program (CTEP)が主体となって作成した、がん領域で観察される有害事象の網羅的な「リスト」であり、同時に有害事象を評価する「ものさし」でもある。CTCAEは“common”と名のつくとおり世界共通の有害事象評価規準として用いられることを意図して作成されており、これまで臨床試験における有害事象判定に汎用されてきた。CTCAEは有害事象の報告のみならず、臨床試験プロトコールにおける適格規準や治療変更規準、用量制限毒性規準などにも広く用いられている。

NCIにより1983年に最初に作成された有害事象評価規準はNCI-Common Toxicity Criteria (CTC)と呼ばれ、当初リストアップされた有害事象の数は50程度であったが、1998年には有害事象の数を300近くにまで大幅に増やしたNCI-CTC v2.0が公表されている。NCI-CTCは、「化学療法」の有害事象の記録と分析のために作成されており、手術合併症は含まれておらず、放射線治療による有害事象はRadiation Therapy Oncology Group (RTOG)/European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)による評価規

準が付録として別個に定められていた。

その後、放射線治療や手術を含めて、あらゆるがん治療のmodalityによる有害事象を網羅的にカバーする辞書的な役割を担うことを念頭に置いた大幅な改訂が行われ、2003年、CTCの「T」にあたる用語をtoxicityからterminologyに変更し、名称も新たにCTCAE v3.0が公表された。なお、NCI-CTC v2.0日本語訳Japan Clinical Oncology Group (JCOG)版と、CTCAE v3.0日本語訳JCOG/Japan Society of Clinical Oncology (JSCO)版については、JCOGホームページで公表されているため参照されたい¹⁾。

2009年5月NCI-CTEPはCTCAE v4.0を公表した²⁾(CTCAE v4.0日本語訳もすでにJCOGホームページで公表済)¹⁾。CTCAE v3.0からv4.0への改訂の最大のポイントは、有害事象名(AE term)をMedical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)対応としたことである。後述するように、わが国の治験では厚生労働省からの通知によりMedDRAを使用することが求められているが、研究者主導臨床試験ではMedDRAが用いられることはほとんどなく、これまで広くCTCAE v3.0が用いられてきた。MedDRAとCTCAE v3.0は、それぞれ異なるフォーマットを用いていたため、一方のデータを他方へ読みかえることは容易でなかった。今回のCTCAE改訂の主たる狙いはAE termをMedDRA対応とすることで、デー

* Concepts of revised Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE ver4.0).

** Kenichi NAKAMURA, M.D., Noriko YAMASHITA, RPh., CCRP & Haruhiko FUKUDA, M.D.: 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター多施設臨床試験・診療支援部(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1); Clinical Trials and Practice Support Division, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Tokyo 104-0045, JAPAN

表1 MedDRAの構造

	階層	数	例
SOC	System Organ Class 器官別大分類	26分類	心臓障害
-HLGT	High Level Group Term 高位グループ用語	332グループ	不整脈
-HLT	High Level Term 高位語	1,688語	上室性不整脈
-PT	Preferred Term 基本語	18,075語	心房頻脈
-LLT	Lowest Level Term 下層語	66,135語	発作性心房頻脈

タの標準化を進めることで、より広いデータの共有を可能とすることである。

MedDRAとは

MedDRAとは、国際的に共通の薬事関連用語集として日米EU医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : ICH)が作成した、症状、徴候、疾患などに対応する網羅的な医学用語集である。CTCAEはがん領域の用語しかカバーしていないことに対してMedDRAは全疾患領域の用語を包括的にカバーしている。オリジナルのMedDRAは、米国のMaintenance and Support Services Organization (MSSO)で管理されており、原則年2回更新される。MedDRAの日本語版であるMedDRA/Jは、財団法人日本公定書協会が管轄するJapanese Maintenance Organization (JMO)が提供および維持管理を行っている。日本では、厚生労働省医薬食品局により、薬事法に基づく医薬品副作用報告、治験における副作用報告および安全性定期報告についてはMedDRA/Jの使用が必須で、承認審査資料に用いる副作用名などの用語については、可能な限りMedDRA/Jを使用することが推奨されている(薬食安発第0325001号、薬食審査発第0325032号、2004年3月25日)。

MedDRAの構造を表1に示す。MedDRAは26の器官別大分類(System Organ Class : SOC)を頂点とする5階層のピラミッド構造からなっている。SOCは臓器や病因ごとの26のサブセットからなる最上位の階層であり、他方、最下層の

表2 v3.0→v4.0の主な変更点

- ・大分類が「カテゴリー」からMedDRAの「SOC」へ変更
—死亡カテゴリーの廃止
- ・AE termは下層語(LLT)と完全対応
—Short nameの廃止
- ・「包括用語—選択」の廃止
- ・AE termの“definition”の新設

LLTには多様な病態に対応可能な66,000あまりの用語が存在する。MedDRAでは網羅性が重視されているため、たとえば「蕁麻疹」という基本語(PT)の下には急性蕁麻疹、再発蕁麻疹、アレルギー性蕁麻疹、皮下蕁麻疹、薬剤性蕁麻疹、蕁麻疹様紅斑、膨疹・・・と似通った多くの類義語がLLTとして並べられており、これらは病態として排反にはなっていないことに注意が必要である。

CTCAE v3.0からv4.0への変更点(表2)

1. 大分類が「カテゴリー」からMedDRAの「SOC」へ変更

CTCAE v3.0は、「カテゴリー(category)」—「有害事象(adverse event)」の2階層構造となっており、それぞれの有害事象について、「グレード(grade)」と「因果関係(attribution)」を評価するという構造となっていた。たとえば、胆嚢炎が生じた場合、まずはカテゴリーとして「肝胆臓」を選択し、その上で肝胆臓カテゴリー内の「胆嚢炎」を選択するといった具合である。

CTCAE v4.0ではv3.0と同じく有害事象は2階層構造となっているが、有害事象をまとめる大分類としてカテゴリーが廃止され、代わりにMedDRAのSOCが大分類として用いられている。

表3 CTCAE v3.0とv4.0の対比

A : CTCAE v3.0(例：味覚障害)

カテゴリー	有害事象	Short name	Grade				
			1	2	3	4	5
消化管	味覚変化(味覚障害) Taste alteration (dysgeusia)	味覚変化 Taste alteration	味覚の変化はあるが食生活は変わらない	食生活の変化を伴う味覚変化(例：経口サプリメント)；不快な味；味の消失	—	—	—

B : CTCAE v4.0(例：味覚障害)

SOC	AE term	Grade					用語の定義
		1	2	3	4	5	
胃腸障害	味覚異常 Dysgeusia	味覚の変化はあるが食生活は変わらない	食生活の変化を伴う味覚変化(例：経口サプリメント)；不快な味；味の消失	—	—	—	食物の味に関する異常知覚。嗅覚の低下によることがある。

胆嚢炎の例では、SOC「肝胆道系障害」の中から、「胆嚢炎」というAE termを選択するといった具合である。基本構造は同じで「カテゴリー」-「有害事象」という2階層の呼び方が、MedDRAに対応して「SOC」-「LLT」に変わったということであるが、v3.0のカテゴリー(28カテゴリー)とv4.0のSOC(26分類)は一対一には対応しておらず、死亡、成長と発達、出血、疼痛、症候群の5カテゴリーは廃止されている。なお、治療関連死が生じた場合、CTCAE v3.0ではどの有害事象のgrade 5としても分類できない場合に「死亡」カテゴリーを用いることとなっていたが、v4.0ではこのような場合「SOC：全身障害および投与局所様態」の「死亡NOS」あるいは「突然死NOS」に分類する。

2. MedDRA「下層語(LLT)」への対応

CTCAE v4.0のAE termはMedDRAにおけるLLTの中から選択されている。これと同時にCTCAE v3.0におけるshort nameは廃止となり、新たに「用語の定義」が定められた。CTCAE v3.0とv4.0の基本構造を表3に示す。

一般にLLTに対応することにより、概念的により細かな病態への対応が可能となっている。たとえば、v3.0の「心弁膜疾患」は、v4.0では「大動脈弁疾患」、「僧帽弁疾患」、「肺動脈弁疾患」、「三尖弁疾患」に分けられている。これらは詳細な分類が求められる状況ではreasonableな変更と言えるだろう。

他方、LLTに対応するために概念的に重複する病態が別個の用語に分けられた例もある。たとえば、CTCAE v3.0における「Fatigue (malaise, leth-

argy, asthenia)：疲労(倦怠感, 嗜眠, 無力)」は、CTCAE v4.0では「Fatigue 疲労」、「Malaise 倦怠感」、「Lethargy 嗜眠」と別々の独立したAE termとして設定されている。実際の臨床現場では、1つの病態を、この3つの似通ったAE termの中のいずれに分類するかが問題になるが、この問題への対策の一つとして、CTCAE v4.0ではそれぞれのAE termに対して「用語の定義」が定められている。

- ・ Fatigue 疲労：日常生活の遂行に十分なエネルギーが明らかに不足し、全身的に弱くなった状態
- ・ Malaise 倦怠感：全身的な不快感、だるさ、元気がない
- ・ Lethargy 嗜眠：精神的、肉体的な活動性定価を特徴とする意識レベルの低下

これらの用語の定義はAE termを選択する上での一つの手がかりにはなるが、上記の定義のように、定義自体が類似しているものもあり、必ずしも用語の定義が類義語の選択において十分な助けになるとは限らない。CTEPのホームページに掲載されているFAQによれば、このような場合には、LLTより1つ上位の分類である基本語(PT)の中から選択することが勧められているが、いちいちPTが何かをMedDRAで確認するのも非現実的であろう(この場合「疲労 Fatigue」)。実際の臨床試験での運用を考えると、頻出することが予想される有害事象に関しては、類似す

表4 包括用語—選択用語の廃止

・v3.0では…		
[カテゴリー]	[包括用語]	[選択用語]
消化管	— 消化管閉塞	— 回腸
・v4.0では…		
[SOC]	[AE term]	
胃腸障害	— 回腸閉塞	

るAE termの中から1つを選択してあらかじめcase report formに記載しておき、その発生頻度を集計することが実践的と考えられる。

3. 「包括用語—選択項目」の廃止

MedDRAのLLTへ完全対応したことに伴い、これまでの包括用語、選択項目は廃止された(表4参照)。CTCAE v3.0では機械的イレウスが生じた場合、「消化管」カテゴリーからまず包括用語として「消化管閉塞」を選択し、選択項目として空腸あるいは回腸、小腸NOSのいずれかを選ぶこととなっていた。これに対して、CTCAE v4.0ではAE termがLLT完全対応となったため、SOC「胃腸障害」の下のAE termである「空腸閉塞」、「回腸閉塞」、「小腸閉塞」のいずれかを直接選択することとなる。CTCAE v3.0では、包括用語の欄に並んだリストから適切な部位を選択できたが、v4.0ではまず「部位」を決定してから索引にあたる必要がある。消化管閉塞に関連する「部位」のリストを知りたいければ、電子ファイルを用いて「閉塞」と入力して検索をかけるしかない。

また、これまで包括用語で規定していた規準はv4.0では使えなくなる。たとえば、CTCAE v3.0では、治療変更規準において「G 3-4の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)—選択」が生じた場合は治療を休止、といった規定が可能であったが、CTCAE v4.0では包括用語が廃止されたため、「上気道感染」、「肺感染」、「胆道感染」、「膀胱感染」、etc.が生じた場合は治療を休止する、といった具合にひとつひとつuniqueなAE termを治療変更規準の中に含めなければならなくなった。

もう一つ、特に「感染」に関する注意点として、v3.0で「G 3-4の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)—胆道」に相当する有害事象は、v4.0では「胆道感染」と「好中球減少」の2つのAE termを選択してそれぞれgradingを行わなければならない、

という点があげられる。これは、当然「G 0-2の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)—選択」についてもあてはまる。この点はv3.0からv4.0へデータを変換する際にも注意が必要である。

CTCAE v4.0では、AE termがより細かなLLT対応となり、かつ「包括用語—選択項目」がそれぞれ独立したAE termとなったことから、有害事象の数としては、CTCAE v3.0の428(包括用語を1つとカウント)から、v4.0では790にほぼ倍増した。ただし、CTCAE v3.0で包括用語の中の選択項目をそれぞれ1つずつカウントすると有害事象数は1,059に上るため、有害事象数としては790へむしろ整理されたという見方も可能である(v4.0では、これまで実際にはほとんど報告されなかった用語が削除されたり、概念として重複する用語が整理されたりしている)。

CTCAE v3.0からv4.0への読みかえ

CTCAEが改訂となったことに伴い、現在進行中の試験の扱いが問題となるが、JCOGではNCI-CTC v2.0からCTCAE v3.0へ改訂されたときと同じく、登録開始後の試験については原則としてv3.0のまま試験を継続し、結果もv3.0で提示する方針である。一方、現在登録開始前で準備中の試験については、順次v4.0へ対応する予定としている(過去の試験との有害事象の比較可能性が重視される試験や、v3.0で進行中の試験との統合解析が予定されている試験などではv3.0を用いることもありうる)。

CTEPのホームページではv3.0とv4.0のAE termの対応を示したmapping documentが公開されており²⁾、これを用いれば現在登録中の試験であってもv3.0からv4.0に読みかえることは可能である。実際、米国のNCIがスポンサーである試験では、2009年10月をもって、登録開始後の試験も含めたすべての試験をv4.0へ読みかえることになっている。

CTCAE使用上の一般的な注意点

1. 有害事象の定義

CTCAEにおける有害事象(AE)とは、「治療や処置に際してみられる、あらゆる好ましくない症状、徴候、疾患、臨床検査値の異常であり、

治療や処置との因果関係は問わない」と定義されている(CTCAE v3.0のInstructions and Guidelinesによる)³⁾。つまり、AEの中には治療との因果関係があるものと、ないものの両方が含まれている。CTCAEにおける有害事象のgradingと因果関係の考察は独立して行うべきで、因果関係の有無で有害事象のgradeを変更してはならない。

なお、JCOGではNCIにならって治療との因果関係をdefinite, probable, possible, unlikely, not relatedの5段階に分け、possible以上を「因果関係あり」と判断している⁴⁾。また、治療との因果関係のある有害事象を「有害反応(adverse reaction: AR)」と呼び、治療の中でも特に「医薬品」との因果関係がある有害事象を「薬物有害反応(adverse drug reaction: ADR)」と呼んで使い分けている。

2. Gradingの目安

CTCAEでは有害事象の重症度を5段階に分類しているが、これはv4.0でも踏襲されている。Gradingの原則は以下のとおりで、v3.0とほぼ同様である。

- ・ Grade 1: 軽症。症状がない、または軽度の症状がある。臨床所見または検査所見のみ。治療を要さない。
- ・ Grade 2: 中等症。最小限/局所的/非侵襲的治療を要する。年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限。
- ・ Grade 3: 重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない。入院または入院期間の延長を要する。活動不能/動作不能。身の回りの日常生活動作の制限。
- ・ Grade 4: 生命を脅かす。緊急処置を要する。
- ・ Grade 5: 有害事象による死亡。

CTCAE v4.0で新たに記述が加わった「日常生活動作の制限」は、大部分の読者にとってあまり馴染みのない言葉であろう。Grade 2の定義に含まれる「身の回り以外の日常生活動作(instrumental ADL)」とは、日常生活を送る上で必要な比較的高度なスキルを指し、具体的には、食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などを指す。一方、grade 3の定義に含まれる「身の回りの日常生活動作(self care ADL)」とは、日常生活を送るための必要最低限の行為が独力で可能であることを指し、具体的には、入浴、

着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態を指している。

3. “Nearest match”の原則

臨床現場で観察される有害事象が複数のgradeの定義に該当するような場合には、「最も近い内容のgradeにgradingする(nearest match)」という原則がNCI-CTC v2.0マニュアルで明記されている。したがって、「少しでもあてはまったら重い方のgradeにgradingする」というのは誤りであり、総合的に判断すべきである。CTCAE v3.0の「解説と指針(Instructions and Guidelines)」³⁾にあたる指針はv4.0ではまだ公開されていないが、この原則は引き続き踏襲されると考えてよい。

4. Indicated vs. required

CTCAE v3.0において最もよくみられた誤解の一つに、食欲不振の「Grade 3: 輸液を要する」に対して、患者の希望で点滴を行ってしまったのでgrade 3とするという誤用があげられる。この場合、grade 3にするかどうかは医学的に輸液が必要であったかどうか(what should be done)で判断されるべきであり、実際に行ったかどうか(what was actually done)で判断すべきではない。CTCAE v4.0では、grade 3の定義の多くに「入院または入院期間の延長を要する」が含まれているが、これも同様に「医学的判断として」入院あるいは入院期間の延長が必要であったかどうかで判断されるべきである。

5. “No modification at baseline”の原則

「治療前(baseline)の状況によりgradeを調整しない」という原則である。たとえば、治療前からgrade 1の有害事象がみられ、治療開始後にgrade 2になった場合「grade 2 - grade 1 = grade 1」といった調整は行わず、あくまでもgrade 2とする。同様に、治療前からgrade 2で、治療後もgrade 2の場合も、grade 2のAEである。ただし、この場合、治療との因果関係はgradingとは別個に判定されるべきで、「unlikely」か「not related」と判断されるであろう。

CTCAE v4.0今後の動き

JCOGでは、2009年5月のCTCAE v4.0オリジナル版の公表を受けて、2009年12月にJCOGホー

ムページ上でCTCAE v4.0日本語訳JCOG版を公表した。NCIではCTCAE v4.0は主に電子媒体上で使用されることを想定しており、紙ベースの冊子は作成しないとしているが、日本ではすでにいくつかの企業によりCTCAE v4.0日本語版の小冊子が作成されている。

NCI-CTEPでは、今後CTCAE v3.0に存在したNavigation Note(検索上の注意)やAlso Consider(関連AE)をv4.0でも整備する予定と聞いている。CTCAE v3.0のNavigation Noteには、グレードの判断に必要な情報も含まれていたが(例：低アルブミン血症時の血清カルシウム値補正)、公表中のv4.0にはそれらが存在しないため、どのように対処すべきか、という質問がJCOGに多く寄せられている。JCOGとしては、NCI-CTEPのグレード判断の方針には変更はないと考え、v4.0のNavigation Noteが公表されるまでは、v3.0のものをそのまま採用して運用している。また、CTCAE v4.0対応の「解説と指針」についてもオリジナル版が出版され次第、JCOGで翻訳を行う予定である。

CTCAE v4.0公表時の情報では、v4.0は2年ごとにメジャーな改訂が行われることになっている。また、SOCやAE termがMedDRA対応となっていることから、年1回のMedDRAの改訂にあわせたCTCAE修正も行われる見通しである。その他、細かい不整合などに関する改訂は随時行

われる予定である。JCOGでもすでにいくつかのgradingなどの不整合を見つけており、これらは定期的にNCI-CTEPに申し入れ、修正を依頼している。

また、日本語のAE termもMedDRAの日本語版であるMedDRA/Jの用語をそのまま用いているため、MedDRA/Jの改訂にあわせて日本語版の改訂も随時行っていく予定である。

文 献

- 1) JCOGホームページ. Available from : URL : <http://www.jcog.jp>
- 2) National Cancer Center, Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) and Common Toxicity Criteria (CTC). Available from : URL : http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40
- 3) National Cancer Center, Cancer Therapy Evaluation Program, CTCAE v3.0, Instructions and Guidelines. Available from : URL : https://webapps.ctep.nci.nih.gov/webobjjs/ctc/webhelp/welcome_to_ctcae.htm
- 4) JCOG臨床安全性情報取扱いガイドライン. Available from : URL : http://www.jcog.jp/basic/policy/A_020_0010_16.pdf

* * *



話題

がん臨床試験における被験者保護と研究倫理*

高島淳生** 福田治彦** 山下紀子***

Key Words : research ethics, ethical requirements, clinical trial, institutional review board, human research protections

はじめに

臨床試験はヒトを対象とした実験(experimentation)である¹⁾。動物実験を含む基礎研究のみでは、ヒトに対する有効性と安全性を十分に予測することは不可能であり、治療開発には臨床試験がどうしても必要となる。医学の進歩に臨床試験が不可欠であることは、ヘルシンキ宣言²⁾の序文、および臨床研究の倫理指針³⁾の前文にも述べられている。そして、ヒトを対象とした実験である以上、最低限守らなければいけないものが研究倫理である。本稿では、臨床試験に携わるうえで最低限知っておきたいと考えられる倫理(研究倫理)について概説する。前半は研究倫理がどのように確立してきたかについて述べ、後半は臨床医であっても理解しやすく、実践しやすいEmanuelの7つの倫理要件について述べる。

研究倫理の確立

臨床試験の二本柱は“倫理”と“科学”といわれる。いくら科学的に正しい試験であっても、倫理的に正しくなければ人体実験となってしまう。臨床試験の歴史を振り返ると、倫理的に問題があり、スキャンダル/事件としてマスコミに報じられ、社会問題に発展した研究も多数ある。研究倫理には、これらのスキャンダル/事件に対応する形で徐々に確立してきた経緯がある。以

下にその過程を述べる。

1. 研究倫理のはじまり

臨床研究に対する国際的な倫理規範は1947年に発表されたニュルンベルク綱領が嚆矢とされている。このニュルンベルク綱領は、第二次世界大戦中にナチスが行った人体実験を裁いたニュルンベルク裁判の結果、起草されたものである。この綱領は10項目からなるが、この中で特に「ヒトを対象とする研究は被験者の自発的な同意が不可欠である」はインフォームドコンセントの概念をはじめ示しており、後に作られた多くの研究倫理のガイドラインに多大な影響を与えている。しかし、ニュルンベルク綱領はナチスが行ったような人体実験に対して作成された倫理規範であり、治療開発を目的とした臨床試験には十分なものではなかった。

ニュルンベルク綱領を発展させ、ヒトを対象とするすべての医学研究に対する倫理原則として作成されたのがヘルシンキ宣言である。1964年に発表され、その後も時代に沿って内容が修正/追加されており、2008年版が最新版となる。ヘルシンキ宣言は、医学の進歩にはヒトを対象とした「実験」に頼らざるを得ないとしたうえで、満たすべき要件を規定したものである。主な内容を列記すると、①臨床研究は一般的な科学的原則とその時点での網羅的な知識に基づくべきであること、②研究内容はプロトコル(研究計

* Human research protections and research ethics for clinical trials.

** Atsuo TAKASHIMA, M.D. & Haruhiko FUKUDA, M.D.: 国立がん研究センター がん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1); Clinical Trials and Practice Support Division, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Tokyo 104-0045, JAPAN

*** Noriko YAMASHITA, M.D.: 国立がん研究センター中央病院 臨床試験・治療開発部

画書)に明記され、研究開始前に第三者からなる委員会の審査を受けるべきこと、③適切な資格を有する研究者によってのみ行われること、④被験者に対して予想されるリスクとベネフィットが十分に考慮されること、⑤被験者の参加は十分に知らされたうえでの自発的な同意に基づくこと、⑥結果の発表は正確であること、が述べられている。

さらに、ニュルンベルク綱領とヘルシンキ宣言をもとに、国際医科学団体協議会(Council for International Organization of Medical Science ; CIOMS)と世界保健機関(World Health Organization ; WHO)により、「人を対象とする生物医学研究の国際倫理指針」が発表された⁴⁾。このガイドラインは特に発展途上国を考慮して作成されている。

2. 米国における研究倫理確立の流れ

米国では上記ガイドライン以外に研究倫理に関する法律が整備されている。それらが作成されるに至った経緯を歴史的背景とともに説明する。

医学研究は第二次世界大戦前後より、軍事研究の一貫と考えられるようになり、国家プロジェクトとして巨額の資金が投じられることとなった。それに伴い、臨床試験が積極的に行われるようになったが、その多くは、囚人や孤児、精神障害者などの社会的弱者が対象であり、彼らに参加するか否かの選択の自由はなかった。これは、その当時、戦時体制であったこともあり、個人の利益・尊厳より、社会の利益が優先されるという考えが影響していると考えられる。

上記の流れには1966年に転換期が訪れる。それは非倫理的な研究が米国内で数多く行われていることを告発する論文⁵⁾をBeecherが発表したことに始まる。その論文は、肝炎ウイルスの感染力の研究のために知的障害児に人為的に肝炎を罹患させたウィローブルック肝炎研究や、がんに対する免疫力を研究するために慢性疾患の末期患者にがん細胞を皮下注射したユダヤ人慢性疾患病院研究など22の研究について述べられている。これら22の研究の結果の多くは著明な雑誌に掲載されており、研究者はもちろんのこと、雑誌の査読者も倫理的に間違った研究であ

るとの認識がなかったことが推測される。Beecherの告発により、非人道的な臨床試験が米国内で行われていることを国民が知ることとなり、国として臨床研究に対する倫理規範の整備が必要であると考えられ、1966年にはガイドラインが作成されるに至った。

しかしながら、ガイドラインには法的な規制はなく、ガイドラインが発表された後も非倫理的な臨床試験が相次いでスキャンダルとして報道された。その中でもタスキギー梅毒研究は特に悪名高き臨床研究である。この研究は米国南部地方のタスキギーの公衆衛生局、つまり公的機関によって約40年にわたり実施された。黒人のみを対象として、梅毒に罹患した際に無治療で観察するとどのような経過をたどるかをみた研究である。本人には梅毒の罹患は説明されておらず、また、研究開始後に梅毒の特効薬であるペニシリンが使用可能となったにもかかわらず無治療のまま自然経過が観察されたため、梅毒による死亡、失明、精神障害をきたした被験者が多く認められた。この研究は1972年ニューヨーク・タイムズ紙にスキャンダルとして報じられた。また、貧しい黒人のみを対象としており、反人種差別運動とも連動して大々的に取り上げられることとなった。

タスキギー事件を通じて、研究倫理に対する国民の関心が一層高いものとなり、1974年には医学研究全般にわたる規制を目的とした世界初の法律“国家研究法(National Research Act)”が成立するに至る。国家研究法により、臨床研究を実施する機関にInstitutional Review Board (IRB)の設置が義務づけられ、被験者保護を法制化し、さらに「生物医学と行動学研究における被験者保護のための国家委員会」が設立された。この国家委員会により臨床研究の倫理規準が検討され17の報告書が発表されたが、その1つが「被験者保護のための倫理原則およびガイドライン」、通称ベルモントレポートである⁶⁾。

ベルモントレポートの倫理規範は①「人格の尊重(respect for persons)」、②「善行(benevolence)」、③「正義(justice)」の3原則からなり、これらはそれぞれ、「インフォームドコンセント」、「リスク/ベネフィットの評価」、「適正な被験者

選択」として臨床研究で実践されている。このベルモントレポートを根本原則とした連邦行政規則として、国立衛生研究所(National Institute of Health ; NIH)が「45CFR46」⁷⁾を、食品医薬品局(Food and Drug Administration ; FDA)が「21CFR50, 56」⁸⁾を作成した。しかし、機関ごとに規則が異なることが問題であったため、全体を包括した普遍的なルールとして1991年に45CFR46のpart Aの部分に14省庁が賛同することとなった。45CFR46のpart Aは「共通規則(通称コモナルール)」と呼ばれ、現在の米国の倫理規制法令の根幹となっている。

Emanuelの7つの倫理要件

前述した通り、研究倫理の原則は個別の事件やスキャンダルに対応するために作られてきたものが多く、必ずしも網羅的/系統的ではないという批判があった。また、倫理の専門家でない研究者にとって前述のガイドラインは理解し難く、さらに具体性に欠けるとの指摘もあった。これに答えるべく、Emanuelらは2000年に“What Makes Clinical Research Ethical?”というタイトルの論文で新しいガイドラインを発表した⁹⁾。このガイドラインでは、倫理的に妥当な臨床研究とはどのような研究であるか? を以下の7つの要件(The 7 Ethical Requirements)のフレームワークで説明している。

- (1)社会的/科学的価値(Social or Scientific Value)
- (2)科学的妥当性(Scientific Validity)
- (3)適正な被験者選択(Fair Subject Selection)
- (4)適切なりスク/ベネフィットバランス(Favorable Risk-Benefit Ratio)
- (5)第三者審査(Independent Review)
- (6)インフォームドコンセント(Informed Consent)
- (7)候補者を含む被験者の尊重(Respect for Potential and Enrolled Subjects)

上記の7要件すべてを満たしてはじめて倫理的な臨床研究であるとEmanuelらは述べている。以下に7要件の詳細を説明する。なお、Emanuelの倫理要件は2004年に“研究を実施する地域社会との連携(Collaborative Partnership)”の1要件が追加され8要件となっているが¹⁰⁾、この8要件目は、主に発展途上国で行われる治験を想定

したものであり、やや難解でもあることから、本稿ではオリジナルの7要件について説明する。

(1)社会的/科学的価値

臨床研究は、それにより得られる結果が価値あるもの(valuable)でなくてはならない。「価値」とは、医療の進歩・発展に直接貢献すること、または直接貢献するものでなくても、人体の仕組みの解明に役立つ重要な知見等、将来の医療の進歩に結びつくこと、とされる。逆に、臨床的に意味のない仮説の検討や、一般化できない結果しか得られないもの、すでにわかっていることしか導き出せないムダな重複は、「価値がない」研究であり、非倫理的であるということである。

理念的には単純であるが、実際の研究でこれを実践するのは実は容易ではない。なぜなら、社会的/科学的価値を正しく判断するには、研究が実施される分野についての、最新で網羅的かつ公平な知識が必要であり、臨床研究の結果が得られるのが計画時点から数年後であることを考えると、予測し推論する能力や想像力も必要となるからである。実際には、すでに報告されているエビデンスをくまなく調べることはもちろんのこと、現在行われている臨床試験についても把握する必要がある。現在行われている臨床試験は臨床試験登録システムを利用すると検索することができる。代表的な臨床試験登録システムとして、米国のClinicalTrials.gov(<http://clinicaltrials.gov/>)、日本ではUMIN臨床試験登録システム(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)がある。

研究者には、研究により得られる結果の価値が十分高いことを第三者に示す説明責任があり、通常は研究計画書(プロトコル)の背景にそれを記述して、(4)の第三者審査により認めてもらいお墨付をもらう、という構造である。

(2)科学的妥当性

倫理的な研究であるためには、方法論的に正しく実施される必要がある。明快かつ科学的に研究目的が記述され、一般に正しいと認められた科学的原則に基づく解析方法を用い、信頼できる実施手法によりデータ管理され、十分な検出力を有していなくてはならない。試験デザイ

ンが誤っていたり、患者選択が偏っていたり、被験者数が十分でなかったり、データ管理が適切でない研究は科学的に妥当ではなく、非倫理的である。また、比較試験において、比べられる治療の優劣について研究者が妥当な確信を持っているわけではないこと、「clinical equipoise」が成り立っている必要があることも科学的妥当性の1つの要素とされる。

これらの実践は、医師だけでは不可能であり、少なくとも生物統計家とデータマネージャーの参加が不可欠であろう。

(3) 適正な被験者選択

被験者の選択は公正(fair)でなければならない。「選択が公正である」にはいくつかの側面がある。まずは、選択は科学的な理由によって行われる必要がある。臨床試験への参加を依頼しやすい人、たとえば製薬企業の社員、病院職員、囚人は、社会的弱者であり、不当に勧誘すべきではない。また、逆に科学的根拠がないにもかかわらず、特定の集団や個人を除外することも公正な患者選択とはいえない。臨床試験の結果、治療が有効であるとわかった場合に、将来その治療を受けるであろう集団を試験の対象から除いてはいけないということである。2点目は、試験の結果、利益を得る集団と被験者集団が異なることがないようにするという点である。発展途上国でエイズ薬を開発し先進国で承認・販売を行うことや、抗がん剤の早期開発を米国で行って有効性/安全性が確認されてから日本で後期開発を行うことなどは、公正な被験者選択とは言えない。3点目は、被験者のリスクが最小化され、利益が最大化されるように選択すべきという点である。効果が期待できない患者や過度のリスクを負うことが予想される患者は除外されなければならない。

適正な被験者選択を実践するには、適切な患者選択規準(組み入れ規準)および除外規準の設定、不適格な患者を登録しないような仕組み、不適格な患者が登録されてしまったときに適切に問題が解決されるような仕組み、インフォームドコンセントプロセスの監視等が求められる。

(4) 適切なリスク/ベネフィットバランス

「適切なリスク/ベネフィットバランス」には

3つの側面がある。①被験者のリスクをできる限り小さくすること、②被験者のベネフィットを最大にすること、③リスクとベネフィットのバランスを適切にすること、である。これらを実現するには、まずは試験治療を受けた場合に予想されるリスクとベネフィットを可能な限り同定することが重要である。また、被験者のリスクと臨床試験の結果から得られるであろう社会のベネフィットとのバランスも考慮する必要がある。もちろん、社会が得られるベネフィットがいくら大きくても、被験者のリスクが大きい場合は適切なリスク/ベネフィットバランスとはいえない。

リスクを最小にする実践方法は、適切な治療変更規準(減量規準や中止規準)の設定、これらの規準が実際に遵守されているかをモニタリング、また、重篤な有害事象が発生した際に速やかに周知できる報告システムの構築、適切な中間解析などがあげられる。

(5) 第三者審査

臨床試験の研究関係者以外の第三者により、上記(1)から(4)のすべてを満たしているかどうか審査され、すべてにおいて問題がないか、問題があっても許容範囲であると評価されなければならない。日本では、治験については薬事法とGCP(医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令)に基づく治験審査委員会が、その他の臨床試験については「臨床研究に関する倫理指針」に基づく倫理審査委員会がこの役割を担っている。

(1)~(4)を満たすために研究者側に相応の知識と経験が必要なと同様、審査を適切に行うには、審査委員にも相応の知識と経験が必要であり審査委員への教育も重要である。日本では2008年の「臨床研究に関する倫理指針」の改訂に際して、倫理審査委員に対する教育が医療機関の長の責務として謳われ、現在、各医療機関で体制の整備が行われているところである。

(6) インフォームドコンセント

上記(1)から(4)のすべてを満たした研究を計画したうえで、被験者本人になぜこの臨床試験が必要であるかの意義を理解して参加してもらう必要がある。研究の目的、方法、リスク・ベ

ネフィット、代替治療の十分な説明を行い、その内容を十分に理解してもらった上での自発同意が求められる。

実践方法は、適切な説明文書の作成、インフォームドコンセントについての教育/訓練、CRCによる支援、各医療機関の品質保証部門や、多施設共同試験における中央機構の監査担当者による同意文書の確認等があげられる。

(7) 候補者を含む被験者の尊重

研究に実際に参加した人のみならず、研究に参加する可能性のある人も含め、スクリーニングの段階から研究終了まで被験者は「人」として尊重されなければならない。被験者の尊重には5つのポイントがあるとされる。①プライバシーの保護、②研究参加後の同意の撤回の自由、③研究開始後に新たに判明した情報の提供、④(プロトコル治療終了後も含めて)適切な治療/ケアが受けられていることの継続的な確認/監視、⑤研究の結果/成果を知らせること、である。

これら7つの倫理要件はいずれも重要であるが、筆者らの経験上も、実際にこれらがすべて完璧に満たされた臨床研究があるわけではない。なぜなら、ある問題においては、これらの倫理要件同士が相矛盾すること、すなわち「あちらを立てればこちらが立たず」というトレード・オフの関係がありうるためである。筆者らがデータセンター・運営事務局を務める多施設共同臨床試験グループ(Cooperative Group)であるJapan Clinical Oncology Group(JCOG)で、しばしば医療機関の倫理審査委員会審査において遭遇する「カルテ番号使用不許可」を例として説明する。

製薬企業がスポンサーである治験においては、直接被験者が同定できる「カルテ番号」を、個人識別情報として用いないことが一般的であり、これは日本でも米国でも同様である。治験では、「治験期間」が終了し、すべてのデータが固定されて承認申請がなされた以降は、それ以上の被験者同定が可能な状態を保持する必要がない。そのため、医療機関外にカルテ番号を持ち出すことに伴う「漏洩による被験者の不利益の可能性」というリスクが、治験期間中にカルテ番号と別IDの対応表を管理するという手間と不便さというデメリットを上回ると考えられ、最初からカ

ルテ番号は使わないという意思決定がなされるのである。

しかし、がんの後期治療開発の研究者主導多施設共同臨床試験において「カルテ番号」を用いないことは、製薬企業の治験とはまったく状況が異なる。がん治療の臨床試験では、個々の試験が終了した後も、新たに臨床的に問題となることがわかった晩期毒性や二次がんの調査が追加で行われたり、グループ内での統合解析を行ったりメタアナリシスにデータを提供するために生存期間を更新する必要が生じる可能性もあり、個々の試験が終了したからといって患者識別ができなくなってしまうと、将来の患者に利益をもたらす解析が行えなくなってしまうのである。そのため、米国のCooperative Groupは、そのスポンサーであるNational Cancer Instituteからの指示によって、直接被験者が同定できる識別情報(カルテ番号やSocial Security Number)を収集し、管理している。つまり、長期にわたって被験者同定が確実にできる情報を保有・管理することによって担保される「研究結果の正確性」が重視されており、これは7要件の1つ「科学的妥当性」の観点から「倫理的な行動」といえる。

このように、がんの後期治療開発の多施設共同臨床試験において「カルテ番号を使用すること」は、「科学的妥当性」の倫理要件からは「是」となり、「候補者を含む被験者の尊重」の倫理要件からは「否」となる。どちらを選択すべきか(カルテ番号を使うか/使わないか)は、選択肢それぞれのメリット・デメリットの双方を勘案し、総合的に判断するしかない。倫理要件の実践にしろ倫理審査にしろ、「バランス感覚」が重要であるということである。筆者らは(JCOGは)、医療機関がカルテ番号を出さずに試験に参加することにより生じる、将来患者同定ができなくなるリスクを、科学的妥当性担保に対する「無視できない重大なリスク」と考えるため、医療機関からカルテ番号を出してもらうための交渉を積極的に行っている。

そのほかにも、ある適格条件を立てるか否か(例：病期を選択規準に含めるか否か)、立てる場合にその範囲をどうするか(例：病期をIIとIIIとするか、IIIのみとするか)といった個々の

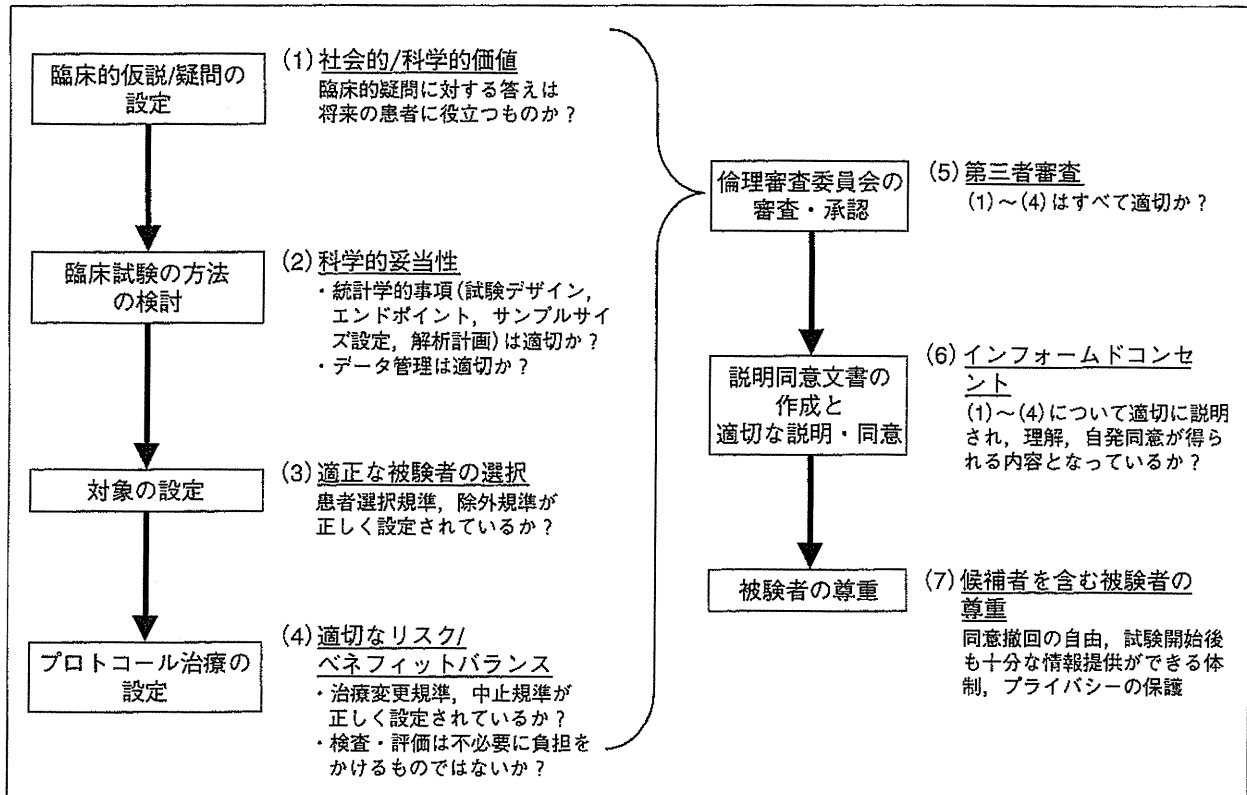


図1 臨床試験計画(書)作成の流れとEmanuelの7要件

決定においても、「科学的妥当性」の要件、「適切なリスク/ベネフィットバランス」の要件といった複数の要件に基づく考察が必要なことはむしろありふれたことであり、どの要件をより重視するかによって判断が異なることも枚挙に暇がない。要は、多くの「トレード・オフ」の関係を有する多側面の倫理要件を全体的・総合的に満たしているか？ どうすれば全体によりよく満たすことができるか？ という視点で7要件を実践に用いることが重要である。

また、Emanuelらは上記7要件を(1)から(7)までこの順序に考えるべきであると述べている。これは、実際に臨床試験を準備する際の手順を想像すると理解しやすい(図1)。臨床試験を行うには、まず臨床試験の目的を明確にし、臨床的仮説が証明された場合、それが将来の患者にとって本当に価値があるものであるのかを検討する(「(1)社会的/科学的価値」の明確化)。次に、その臨床的仮説を証明するためには、どのような試験デザインとすべきか？ サンプルサイズ設定に問題はないか？ を検討する(「(2)科学的妥当性」の確保)。さらに、その治療が有効である

と判断された場合に「治療の対象となる集団」と「患者選択規準」が異なっていないかを検討し(「(3)適正な被験者選択」の実践)、治療変更規準・中止規準が適切であるかを検討する(「(4)適切なリスク/ベネフィットバランス」の確保)。ここまでは、研究実施者側自らが担保すべき倫理要件である。

研究実施者側が(1)から(4)まで十分満たしたと判断したら(多施設共同臨床試験グループではそのグループの審査機構や意思決定機関の承認をもって)、プロトコルは参加施設の医療機関の倫理審査委員会に提出され、審査を受ける(「(5)第三者審査」)。プロトコルが倫理審査委員会で承認され研究が開始されれば、個々の被験者単位で、適切なインフォームドコンセントのプロセスが繰り返されていく(「(6)インフォームドコンセント」の実践)。そして研究の実施中、候補患者を含めた被験者が保護されていることが継続的に担保される体制で研究が進行していくのである(「(7)候補者を含む被験者の尊重」)。このように、個々の要件を別個に検討するのではなく、臨床試験を作成する流れに沿って考える

と7要件を理解しやすいし、また、(1)から順に検討すべきとのEmanuelの主張も納得できる。

おわりに

科学者が、実験を通して科学的に正しい結果を求めるのは当然である。しかし、臨床試験はヒトを対象としているため、科学のみを追及した実験は許されるものではなく、倫理も求められる。倫理と聞くと敬遠しがちな臨床医も多いと思われるが、倫理を十分理解していない状況で臨床試験は行うべきではない。Emanuelの7要件は倫理の専門家でない臨床医にとっても理解/実践しやすく、また、研究倫理をはじめて学ぶ際の教材として用いやすいガイドラインであろう。まずは7要件の内容を(1)から順に、その内容を理解することをお勧めする。なお、臨床研究教育サイトである「ICR web」内にはEmanuel自身による上記7要件についての講演が収録されており閲覧することができる(http://www.icrweb.jp/icr/modules/outer/index.php?content_id=5)。興味のある読者はぜひ閲覧いただきたい。

文 献

1) Meinert CL. Clinical Trials—Design, Conduct, and Analysis—. New York : Oxford University Press ;

1986.

- 2) ヘルシンキ宣言. Available from : URL : http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html.
- 3) 臨床研究に関する倫理指針. Available from : URL : <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/ikenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf>.
- 4) 人を対象とする生物医学研究の国際倫理指針. Available from : URL : http://med.kyushu-u.ac.jp/recnet_fukuoka/houki-rinri/pdf/cioms.pdf.
- 5) Beecher HK. Ethics and clinical research. N Engl J Med 1966 ; 274 : 1354.
- 6) The Belmont Report. Available from : URL : <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.htm>.
- 7) Subpart A of 45 CFR part46. Available from : URL : <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.htm#subparta>.
- 8) 21CFR part 50.56. Available from : URL : <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=50.56>.
- 9) Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? JAMA 2000 ; 283 : 2701.
- 10) Emanuel EJ, Wendler D, Killen J, et al. What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of ethical research. J Infect Dis 2004 ; 189 : 930.

* * *



解説

高度医療評価制度*

藤原 康弘**

Key Words : highly advanced medical technology assessment system, registration trial, clinical trial, off-label usage

制度が生まれた背景

平成11年初頭, 厚生省健康政策局研究開発振興課長, 医薬安全局審査管理課長連名での課長通知平成11年2月1日研第4号・医薬審第104号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/dl/s0208-9r.pdf>) (「2課長通知」, 「104号通知」, 「公知申請の通知」などの名称で呼ばれている; なお, その後平成18年5月22日医政研発第0522001号・薬食審査発第0522001号「適応外使用に係る医家向け医療機器の取扱いについて」(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/02/dl/s0227-10n.pdf>)という医療機器版の「公知申請の通知」も発出されている)により, 一定の条件を満たす根拠を有し医学・薬学上公知とみなされる医薬品の適応外使用については, 製薬企業による新たな治験の実施を経ず, 薬事法上の適応拡大(承認)が可能となった¹⁾. この公知申請の制度導入によって, 研究者が主体となって実施する臨床試験[薬事法, ひいてはgood clinical practice (GCP) に準拠する「治験」とは異なるもの]によって確立した(前述課長通知はすでに終了した臨床試験を念頭に置いている)新たな治療法が, 「薬事法による承認」というプロセスを経て, 最終的に保険診療下での実施が可能になるという道筋が開かれたのである. しかしながら, 一方で, 前述の課長通知に従い公知申請を経て薬事承認に至るには,

まず, 適応外使用をしながら(健康保険法傘下にある療養担当規則に従えば, 本来保険診療下で, 適応外使用あるいは研究的な診療である臨床試験はできない)臨床試験を保険診療下で実施し, その結果をもとに承認申請資料を作成しなければならないという矛盾を孕ませたままの制度発足になってしまっていることも事実である.

この薬事法の承認あるいは認証が得られていない(適応外使用も含まれる)医薬品・医療機器の使用を伴う医療技術(医薬品投与も含む)について, 特殊な環境(治験など)以外では保険との併用が認められないとする, いわゆる混合診療問題を巡るここ数年来の動きの中で生まれたのが高度医療評価制度である. 混合診療問題が最初に注目されたのは平成16年末である²⁾. この動きの中で未承認薬使用問題検討会議が設置され, さらには平成18年10月の健康保険法等の一部改正により「特定療養費制度」が「保険外併用療養費制度」[保険外併用療養は評価療養(治験, 旧来の高度先進医療はこの「評価療養」に分類された)と差額ベッド代に代表される「選定療養」の2つに区分された]と名前を変えて発足, 従来あった「高度先進医療」は「先進医療」という制度に置き換わった. この先進医療においては, 薬事法の承認の得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う技術は平成20年3月末をもって対象から外れることとされ, 外れることとなった技術を平成19年6月に発足した「臨床的な使用確認試験」に關

* Highly advanced medical technology assessment system.

** Yasuhiro FUJIWARA, M.D., Ph.D.: 国立がん研究センター中央病院臨床試験・治療開発部(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1); Department of Clinical Trial Coordination and Developmental Therapeutics, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, JAPAN

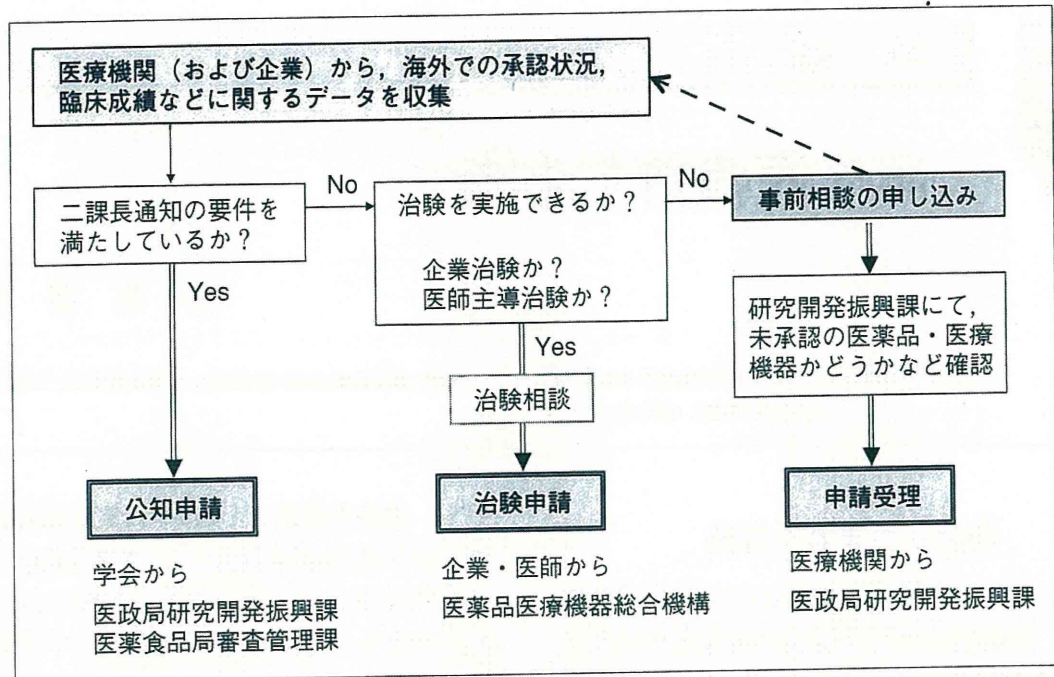


図1 高度医療申請までの流れ

する検討会の中で引き続き保険との併用を認めるか否かの評価が開始された³⁾。この検討の真只中であつた平成19年11月7日に東京地方裁判所で混合診療の原則禁止は違法であるとの判決があり⁴⁾、同年11月27日に規制改革会議の場での医療技術の保険併用についての問題提起がなされたことを受けて⁵⁾、同年12月14日の経済財政諮問会議での議論を経て⁶⁾、同年12月25日に出た規制改革推進のための第2次答申の中で制度創設がうたわれ⁷⁾、発足したのが高度医療評価制度である⁸⁾。

平成21年3月31日付けの厚生労働省医政局長通知(医政発第0331021号)および平成20年3月31日付けの厚生労働省保険局医療課長通知(保医発第0331003号)に運用詳細の定められている「高度医療評価制度」は別名、「第3項先進医療」とも呼ばれるが、これは当該制度が平成20年3月27日付けの厚生労働省告示第129号の第3項⁹⁾(臨床的な使用確認試験⁹⁾が高度医療評価制度に移行することを受けて設定)ではじめて言及されたことによるものである。

対象と施設要件^{10)~12)}

高度医療評価制度の対象は上述した薬事法の承認あるいは認証が得られていない医薬品・医

療機器の使用を伴う医療技術と、薬事法の承認あるいは認証を受けている医薬品・医療機器の承認内容に含まれない目的での使用(いわゆる適応外使用)を伴う医療技術である。通知では医療技術となっているが、実際には、未承認医薬品(first-in-human trialは除く)や適応外医薬品の投与をする臨床試験も対象に含まれる。

高度医療を実施する医療機関としては、特定機能病院と①緊急時の対応が可能な体制を有し、②医療安全対策に必要な体制を有する病院のうち、臨床研究に関する倫理指針に適合した研究実施体制を持ち、使用する医薬品・医療機器の管理体制と入手方法などが適切で、かつ医療機関の長が院内で行われている高度医療について実施責任医師と研究内容などを把握できる体制が確保されていることという施設要件が設定されている。診療所についても実施可能施設とすべきであると、「規制改革推進のための3か年計画」(平成21年3月31日閣議決定)では述べられており¹³⁾、今後の推移に注目が必要である。

高度医療の内容要件^{10)~12)}

通知には種々の要件が記載されてはいるが、要は、きっちりとした臨床試験のプロトコールと同意説明文書が作成できており、実施する施

(別添)

FAX : 03-3503-0595

厚生労働省医政局研究開発振興課 高度医療担当宛

高度医療に係る事前相談申込書

<u>医療機関名</u>	
<u>担当者の所属及び氏名</u>	
<u>連絡先</u>	TEL : FAX : e-mail :
<u>医療技術名</u>	
<u>使用する医薬品又は医療機器</u> (一般名、製品名、企業名、使用方法、未承認、適応外の内容がわかるように記載)	
<u>相談希望日時</u> (原則、平日の午後2時~5時)	第1希望 月 日 時 ~ 時 第2希望 月 日 時 ~ 時 第3希望 月 日 時 ~ 時
<u>訪問予定者の氏名</u> (使用する医薬品・機器の取扱企業担当者も同行ください。)	

※ 事前相談の申し込みにあたっては、下記の書類を当方分として3部ご準備ください。

- (1) 高度医療実施申請書(案)及び添付書類一式
- (2) 技術の内容を解説した資料(図表など用いた解説書)

図2 高度医療に係る事前相談申込書

設の倫理審査委員会の承認が得られていけば問題ない。なお、いわゆる「昭和55年通知」²⁾を利用すれば可能となる診療については、わざわざ高度医療評価制度を利用する必要はないのではないかと筆者は思う。

一方、臨床試験データの信頼性確保につとめるよう、①データマネジメント体制が確保されていること、②多施設共同研究の場合は、多施設共同研究としての実施可能なモニタリング体制などが確保されていることの2点は要件と

されているが、省令GCPに準拠することを求められているものではないことをわれわれは認識し、高度医療評価制度下での臨床試験の実施に臨むことが肝要である。

諸手続きの流れ^{10)~12)}

高度医療評価制度を利用した臨床試験を実施するにあたっては、厚生労働省医政局研究開発振興課に事前相談することが求められていることは特筆すべきである。図1に示すようなフロー

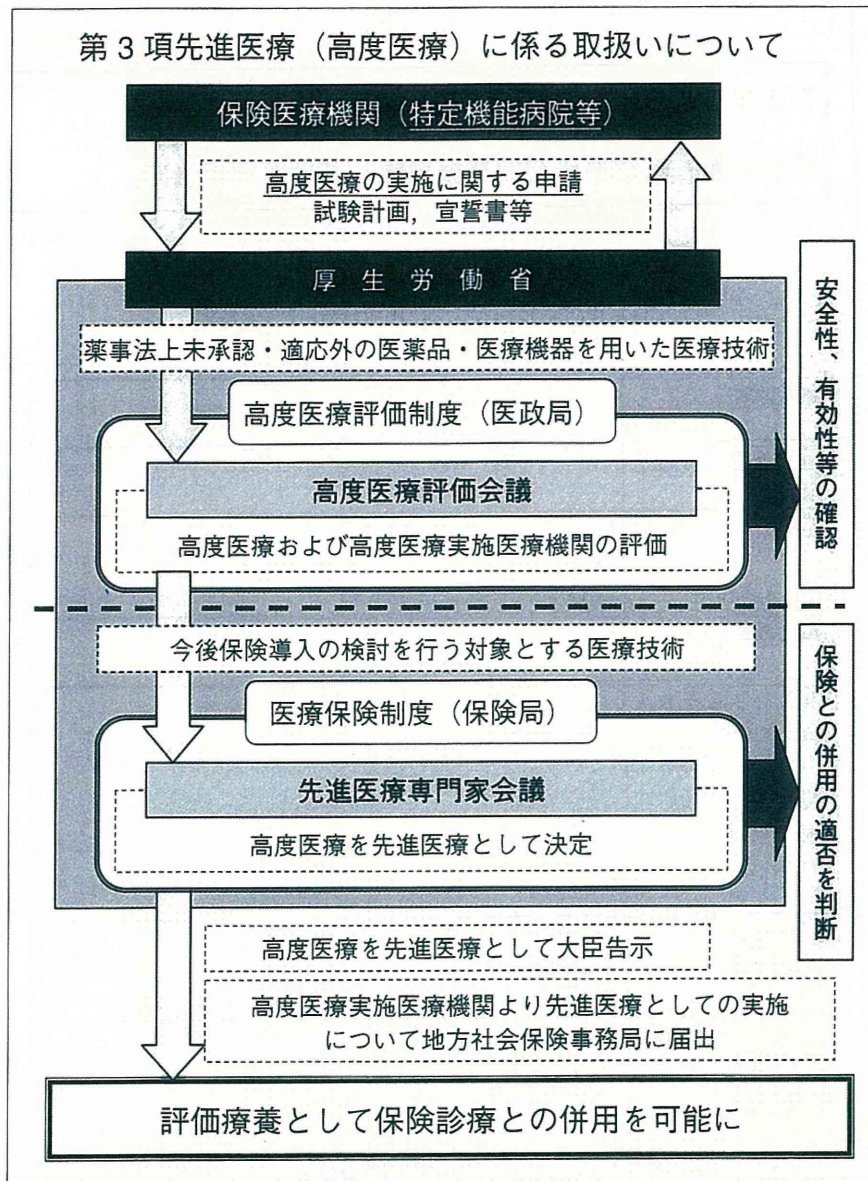


図3 高度医療評価制度の全体の流れ
 (平成20年5月28日 第1回高度医療評価会議 資料3-2 ; <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/dl/s0528-8d.pdf>より引用改変)

チャートにより当該相談を実施することができるか否かを判断することが、最初のステップとなる。このフローチャートにより高度医療評価制度での臨床試験の実施が可能であると判断したら、次に平成21年3月31日厚生労働省医政局長通知「高度医療に係る申請等の取扱いおよび実施上の留意事項について」(<http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/dl/tp0402-1a.pdf>)を参照しながら「高度医療に係る事前相談申込書」(図2)を記載し、厚生労働省医政局研究開発振興課・高度医療担当宛にFAXし、当該課での事前相談を受けることとなる。この相談の後、医療機関の長が高

度医療実施申請書 (<http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/dl/tp0402-1a.doc>) (記載要領は<http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/dl/tp0402-1b.pdf>を参照)を厚生労働省医政局長宛に提出し、高度医療評価会議での評価、さらには保険局医療課が事務局を勤める先進医療専門家会議においての評価を経て、厚生労働大臣から結果通知が出される。その結果は、地方社会保険事務局より申請者に連絡され、評価療養として臨床試験を保険診療と併用して行うことが可能となるのが大きな流れである(図3)。

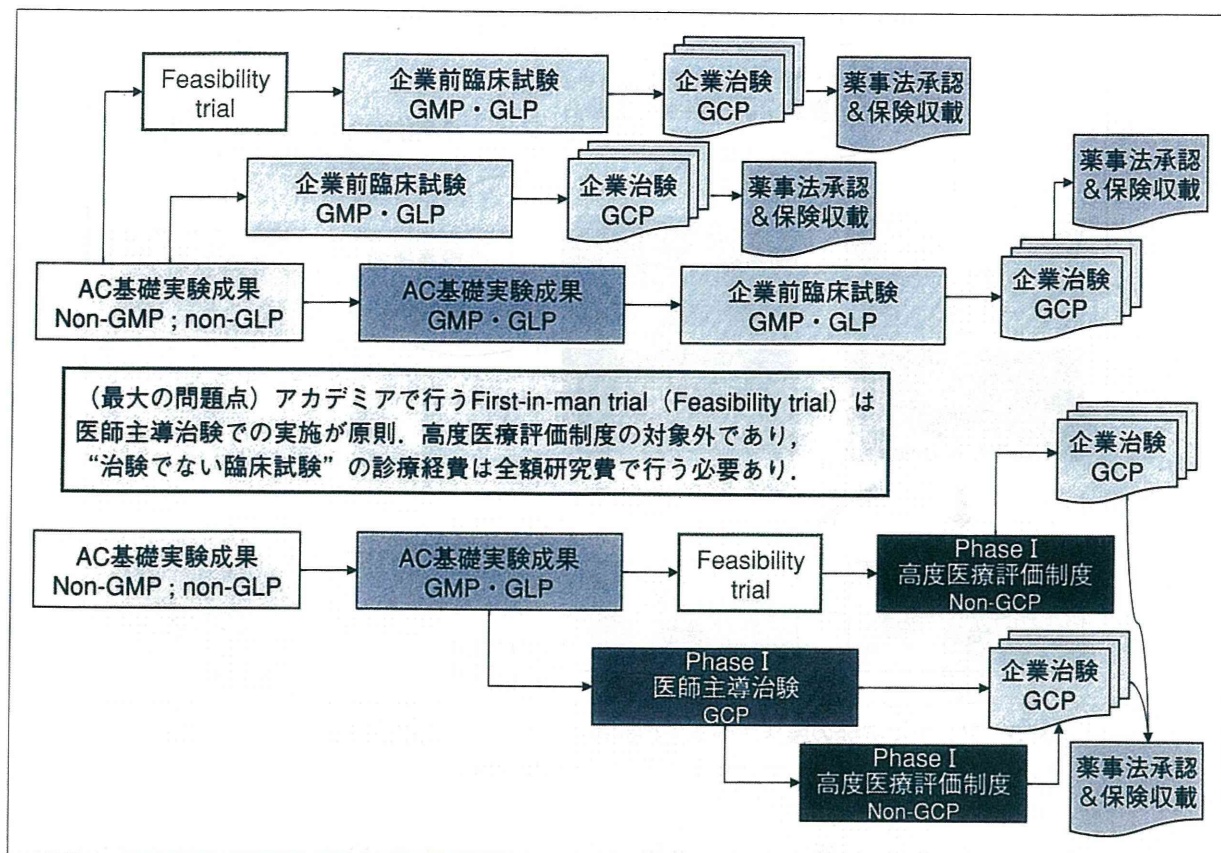


図4 アカデミア発の基礎研究から承認まで
GCP : good clinical practice, GLP : good laboratory practice, GMP : good manufacturing practice

高度医療から薬事承認・保険収載へ

現在の日本では薬事法承認と保険診療に直接つながる臨床試験としては企業治験, 医師主導治験, 高度医療評価制度下での臨床試験(平成22年2月25日第14回高度医療評価会議で高度医療評価制度下で実施した臨床試験は「治験の計画根拠に使用することは, 現在でも可能である」と明示された(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/dl/s0225-8j.pdf>))がある。それに加えてこれまでわれわれが多く行ってきた通常の臨床試験(臨床研究)をどう組み合わせ、新医薬品や新医療技術のシーズを日常診療(保険診療)に導入していくのかを, われわれは常に考えておく必要がある。筆者は図4, 5に示すような流れを想定している。臨床研究者の方々には, これを参考に, 自分たちの臨床研究のロードマップを常に頭の中で描いておいていただきたいと思う。

なお, 平成21年9月30日の第11回高度医療評価会議での最終的な議論(<http://www.mhlw.go.jp/>

shingi/2009/09/txt/s0930-25.txt)を踏まえ, 高度医療評価制度はfirst-in-human trial (FIH)を対象としないと決定されたため, FIHについては, 遺伝子治療研究や幹細胞研究でない限り, 相変わらず医療機関外からの科学的・倫理的評価を受けにくい状況が続いており, 米国のresearch IND (non-commercial IND)制度¹⁴⁾に倣った仕組みを本邦に早急に導入することで解決を図るべきであると考えられる。

おわりに

今後, 世界ではじめて使用するような医薬品や技術は医師主導治験あるいは企業治験のトラックに乗せる一方で, 適応外使用の医薬品・医療機器を用いる臨床試験については米国で2000年代から導入されているClinical Trial Policy¹⁵⁾¹⁶⁾やCoverage with Evidence Development^{17)~19)}の仕組みを参考に高度医療評価制度を充実して臨床研究を合法的に混合診療として実施できる体制の整備を図ることに加え, これら臨床試験から